

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年2月15日 (15.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/10435 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/165, 9/70, 47/30

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05269

(22) 国際出願日: 2000年8月4日 (04.08.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/222616 1999年8月5日 (05.08.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP). 帝國製薬株式会社 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒769-2695 香川県大川郡大内町三本松567番地 Kagawa (JP).

(MANABE, Eiichiro) [JP/JP]; 〒349-0217 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 鎌倉高志 (KAMAKURA, Takashi) [JP/JP]; 〒761-0701 香川県木田郡三木町池戸3326-22 Kagawa (JP).

(74) 代理人: 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社特許部 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, KR, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 真鍋栄一郎

(54) Title: PATCH

(54) 発明の名称: 貼付剤

(57) Abstract: A patch comprising a water-soluble polymer as the base, characterized by containing a capsaicinoid and N-vanillyl-nonanamide in amounts per 100 g of the base of 0.0002 to 0.005 g and 0.0005 to 0.007 g respectively.

(57) 要約:

水溶性高分子基剤を含有する貼付剤において、カプサイシノイド及びノニル酸ワニルルアミドを配合し、かつ、基剤100gに対するカプサイシノイドの配合量を[X] (g)、ノニル酸ワニルルアミドの配合量を[Y] (g)とした場合、[X]が0.0002~0.005であり、[Y]が0.0005~0.007であることを特徴とする貼付剤。

WO 01/10435 A1

FP03-0339-00WD-441

04.1.27

SEARCH REPORT

明細書

貼付剤

技術分野

本発明は、低刺激性温感貼付剤に関する。

従来技術

貼付剤は、配合する薬物を持続的に経皮投与できる点で非常に優れた投与形態である。しかしながら、貼付剤にもいくつかの問題点がある。その問題のうち最も件数が多いのが貼付剤を貼った患者の貼付部位に発生する皮膚刺激である。

特にトウガラシエキス、ノニル酸ワニルルアミド等に代表される温感成分を配合した場合、さらに皮膚に刺激を与え、かぶれ等を生じさせるおそれがあるため、その配合量は可能な限り低く抑えることが望ましい。

本発明の目的は、温感効果に優れ、かつ、皮膚刺激の少ない貼付剤を提供することである。

発明の開示

本発明者は、上記目的に鑑み鋭意研究を重ねた結果、カプサイシノイド及びノニル酸ワニルルアミドを併用して配合した場合、皮膚刺激の少ない低用量であっても十分な温感刺激が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、水溶性高分子基剤を含有する貼付剤において、カプサイシノイド及びノニル酸ワニルルアミドを配合し、かつ、基剤100gに対するカプサイシノイドの配合量を[X] (g)、ノニル酸ワニルルアミドの配合量を[Y] (g)とした場合、[X]が0.0002～0.005であり、[Y]が0.0005～0.007であることを特徴とする貼付剤である。

また、本発明は、水溶性高分子基剤を含有する貼付剤において、カプサイシノイド及びノニル酸ワニルルアミドを配合し、かつ、基剤100gに対するカプサイシノイドの配合量を[X] (g)、ノニル酸ワニルルアミドの配合量を[Y] (g)とした場合、[Y]が0.0005～0.003であり、かつ、 $[X] + 0.6 \times [Y]$ が0.0020～0.0028であることを特徴とする貼付剤である。

また、本発明は、水溶性高分子基剤を含有する貼付剤において、カプサイシノイド及びノニル酸ワニルルアミドを配合し、かつ、基剤100gに対するカプサイシノイドの配合量を[X] (g)、ノニル酸ワニルルアミドの配合量を[Y] (g)

とした場合、 $[Y]$ が $0.0005 \sim 0.007$ であり、かつ、 $[X] + 0.6 \times [Y]$ が $0.0046 \sim 0.0052$ であることを特徴とする貼付剤である。

発明実施の形態

本発明は、水溶性高分子基剤にカプサイシノイド及びノニル酸ワニリルアミドを配合すること、及びその配合量を低用量に設定している点を特徴とする。

(温感成分)

本発明においてカプサイシノイドとは、カプサイシン及びその同族体を意味し、具体的には、例えばカプサイシン、ジヒドロカプサイシン、ノルジヒドロカプサイシン、ホモジヒドロカプサイシンなどを挙げることができる。

また、カプサイシノイドは、トウガラシ由来のものが好ましく、トウガラシエキス、トウガラシ末、トウガラシチンキなどを使用することができる。

基剤100gに対するカプサイシノイドの配合量を $[X]$ (g)とした場合、温感効果の点から $[X]$ は 0.0002 以上が好ましく、皮膚刺激低減の点からは 0.005 以下が好ましい。

基剤100gに対するノニル酸ワニリルアミドの配合量を $[Y]$ (g)とした場合、温感効果の点から $[Y]$ は 0.0005 以上であることが好ましく、皮膚刺激低減の点からは 0.007 以下であることが好ましい。さらに、肩こり治療用貼付剤においては $[Y]$ は $0.0005 \sim 0.003$ が好ましく、腰痛治療用貼付剤においては $[Y]$ は $0.0005 \sim 0.007$ が好ましい。

また、本発明者は、ノニル酸ワニリルアミドの温感付与効果がカプサイシノイドの約 0.6 倍であることを見出し、この知見に基づき試験を行ったところ、カプサイシノイドの配合量 $[X]$ とノニル酸ワニリルアミドの配合量 $[Y]$ の関係は、肩こり治療用貼付剤においては $[X] + 0.6 \times [Y]$ が $0.0020 \sim 0.0028$ の範囲が好ましく、腰痛治療用貼付剤においては $[X] + 0.6 \times [Y]$ が $0.0046 \sim 0.0052$ の範囲が好ましいことが確認された。

(水溶性高分子基剤)

本発明において、水溶性高分子基剤の組成には特に制限はなく、いずれの組成のものも使用し得る。例えばゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウムなどのポリアクリル酸塩、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸デンプン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、

無水マレイン酸共重合体、N-ビニルアセタミド共重合体、メタクリル酸共重合体などを挙げることができる。水溶性高分子基剤の水含有量は、貼付したときの冷却効果の点から基剤全体に対して35～80重量%であることが好ましい。

(その他の成分)

本発明は、必須成分の他に1-メントール、d1-メントール、ハッカ油、カンフル、マレインクロフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、アズレン、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸及びその塩、酢酸トコフェロール、d1-カンフルなどの薬剤を配合することもできる。

また、上記成分の他に、通常使用される基剤成分、例えば賦型剤（無水珪酸、カオリン、シクロデキストリン、酸化亜鉛、酸化チタン、珪酸アルミニウム保湿剤など）、保湿剤（グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、d-ソルビトールなど）、粘着剤（カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコールなどの合成高分子化合物またはアラビアゴム、キサンタンガンなどの天然高分子化合物など）、界面活性剤（グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ポリソルベート60、セスキオレイン酸ソルビタンなど）、架橋剤（酸化亜鉛、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネート、ジヒドロキシアリウムアミノアセテート、合成ヒドロタルサイトなどの多価金属化合物など）などを配合することができる。

また、必要に応じて吸収促進剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤等を配合することができる。

(支持体)

本発明の貼付剤は通常の貼付剤に使われる支持体、ライナーなどに展延して通常の方法により貼付剤とすることができる。支持体としては柔軟性を有する織布、不織布、フィルム、シートであり、特に全方向に伸縮性を有する通気性のあるものが好ましい。

産業上利用可能性

本発明により温感効果に優れ、皮膚刺激の少ない貼付剤の提供が可能となった。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例をあげてさらに詳細に説明する。

実施例 1 (肩こり治療用貼付剤)

ポリエチレングリコール 4.0 重量部、パラオキシ安息香酸エステル 0.15 重量部、1-メントール 0.25 重量部、インドメタシン 0.375 重量部、トウガラシエキス (カプサイシノイド濃度はトウガラシエキス全体の 20 重量%) 0.01 重量部、ノニル酸ワニルアミド 0.001 重量部、濃グリセリン 23 重量部、メタケイ酸アルミン酸金属塩 0.08 重量部を均一に分散し 1 液とした。ゼラチン 1.0 重量部、ポリビニルアルコール 3.20 重量部、カルメロースナトリウム 3.00 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 5.0 重量部、ヒドロキシプロピルセルロース 0.3 重量部、70% D-ソルビトール 14 重量部、カオリン 3.0 重量部、酒石酸 1.2 重量部、エデト酸ナトリウム 0.1 重量部、精製水適量を均一に分散し、1 液を加え均一に混合し、貼付剤用膏体を得た。これを不織布に均一に展延し、常法により貼付剤を得た。

実施例 1 と同様にして下記の組成にて実施例 2～8 を調整した。なお、表に示さなかった成分は実施例 1 と同量配合した。

表 1

(単位：重量部)

(肩こり治療用貼付剤)	実施例 2	実施例 3	実施例 4
トウガラシエキス	0.002	0.012	0.006
ノニル酸ワニルアミド	0.003	0.0005	0.002

(腰痛治療用貼付剤)	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
トウガラシエキス	0.023	0.01	0.003	0.016
ノニル酸ワニルアミド	0.0005	0.005	0.007	0.003

実施例 9

クロタミトン 2.0 重量部、パラオキシ安息香酸エステル 0.05 重量部、1-メントール 0.25 重量部、インドメタシン 0.375 重量部、トウガラシエキス (カプサイシノイド濃度はトウガラシエキス全体の 20 重量%) 0.01 重

量部、ノニル酸ワニルアミド 0.001 重量部、濃グリセリン 23 重量部、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート 0.08 重量部を均一に分散し 1 液とした。ヒマシ油 1.0 重量部、ポリビニルアルコール 2.0 重量部、アクリル酸デンプン 2.5 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 6.0 重量部、ヒドロキシプロピルセルロース 0.3 重量部、プロピレングリコール 15 重量部、カオリン 3.0 重量部、酒石酸 0.6 重量部、二酸化ケイ素 0.5 重量部、精製水適量を均一に分散し、1 液を加え均一に混合し、貼付剤用膏体を得た。これを不織布に均一に展延し、常法により貼付剤を得た。

実施例 10

N-メチル-2-ピロリドン 4.5 重量部、パラオキシ安息香酸エステル 0.05 重量部、1-メントール 0.25 重量部、インドメタシン 0.375 重量部、トウガラシエキス（カプサイシノイド濃度はトウガラシエキス全体の 20 重量%）0.01 重量部、ノニル酸ワニルアミド 0.001 重量部、濃グリセリン 20 重量部、水酸化アルミニウム 0.1 重量部を均一に分散し 1 液とした。ポリビニルアルコール 3.0 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 6.0 重量部、ヒドロキシプロピルセルロース 0.3 重量部、70% D-ソルビトール 25 重量部、カオリン 3.0 重量部、酒石酸 1.2 重量部、エデト酸ナトリウム 0.12 重量部、精製水適量を均一に分散し、1 液を加え均一に混合し、貼付剤用膏体を得た。これを不織布に均一に展延し、常法により貼付剤を得た。

実施例 11

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル 4.0 重量部、パラオキシ安息香酸エステル 0.05 重量部、1-メントール 0.25 重量部、インドメタシン 0.375 重量部、トウガラシエキス（カプサイシノイド濃度はトウガラシエキス全体の 20 重量%）0.01 重量部、ノニル酸ワニルアミド 0.001 重量部、濃グリセリン 20 重量部、合成ヒドロタルサイト 0.1 重量部、ブチルヒドロキシルエン 0.1 重量部を均一に分散し 1 液とした。ポリアクリル酸 3.2 重量部、カルメロースナトリウム 3.0 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 5.0 重量部、ヒドロキシプロピルセルロース 0.3 重量部、70% D-ソルビトール 20 重量部、カオリン 3.0 重量部、酒石酸 1.2 重量部、精製水適量を均一に分散し、1 液を加え均一に混合し、貼付剤用膏体を得た。これを不織布に均一

に展延し、常法により貼付剤を得た。

実施例 1 2

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪族エステル 0.3 重量部、ポリエチレングリコール 4.0 重量部、パラオキシ安息香酸エステル 0.05 重量部、1-メントール 0.25 重量部、インドメタシン 0.375 重量部、トウガラシエキス（カプサイシンノイド濃度はトウガラシエキス全体の 20 重量%）0.01 重量部、ノニル酸ワニリルアミド 0.001 重量部、プロピレングリコール 20 重量部、乾燥水酸化アルミニウムゲル 0.08 重量部を均一に分散し 1 液とした。ポリアクリル酸 3.0 重量部、カルメロースナトリウム 3.5 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 5.0 重量部、ヒドロキシプロピルセルロース 0.3 重量部、70% D-ソルビトール 15 重量部、カオリン 3.0 重量部、酒石酸 1.2 重量部、エデト酸ナトリウム 0.1 重量部、精製水適量を均一に分散し、1 液を加え均一に混合し、貼付剤用膏体を得た。これを不織布に均一に展延し、常法により貼付剤を得た。

試験例 1

実施例 1～4 及び比較例の貼付剤を 3 名の被験者の右肩及び左肩に貼付した。6 時間貼付した際のそれぞれの貼付剤の温感、気持ちよさ、効き目感、皮膚刺激について以下のように評価を行い、その平均値を表 2 に示した。

とてもよい 7 点 : よい 6 点 : ややよい 5 点
ふつう 4 点 : やや悪い 4 点 : 悪い 2 点
とても悪い 1 点

表 2

		①温感	②気持ちよさ	③効き目感	④皮膚刺激
肩 用	実施例 1	6.7	6.3	6.7	なし
	実施例 2	5.7	6.0	5.7	なし
	実施例 3	5.7	5.7	5.3	なし
	実施例 4	6.3	6.3	6.3	なし

試験例 2

実施例 5 ～ 8 の貼付剤を 3 名の被験者の腰部に貼付した。6 時間貼付した際のそれぞれの貼付剤の温感、気持ちよさ、効き目感、皮膚刺激について試験例 1 と同様に評価を行い、その平均値を表 3 に示した。

表 3

		①温感	②気持ちよさ	③効き目感	④皮膚刺激
腰 用	実施例 5	5.3	5.3	5.7	なし
	実施例 6	6.3	6.3	6.3	なし
	実施例 7	5.7	5.3	5.7	なし
	実施例 8	6.0	6.3	6.7	なし

請求の範囲

1. 水溶性高分子基剤を含有する貼付剤において、カプサイシノイド及びノニル酸ワニリルアミドを配合し、かつ、基剤100gに対するカプサイシノイドの配合量を[X] (g)、ノニル酸ワニリルアミドの配合量を[Y] (g)とした場合、[X]が0.0002～0.005であり、[Y]が0.0005～0.007であることを特徴とする貼付剤。
2. 水溶性高分子基剤を含有する貼付剤において、カプサイシノイド及びノニル酸ワニリルアミドを配合し、かつ、基剤100gに対するカプサイシノイドの配合量を[X] (g)、ノニル酸ワニリルアミドの配合量を[Y] (g)とした場合、[Y]が0.0005～0.003であり、 $[X]+0.6 \times [Y]$ が0.0020～0.0028であることを特徴とする貼付剤。
3. 水溶性高分子基剤を含有する貼付剤において、カプサイシノイド及びノニル酸ワニリルアミドを配合し、かつ、基剤100gに対するカプサイシノイドの配合量を[X] (g)、ノニル酸ワニリルアミドの配合量を[Y] (g)とした場合、[Y]が0.0005～0.007であり、かつ、 $[X]+0.6 \times [Y]$ が0.0046～0.0052であることを特徴とする貼付剤。
4. カプサイシノイドがトウガラシ由来のものである請求の範囲の第1項～第3項のいずれかに記載の貼付剤。
5. 水溶性高分子基剤が基剤全体に対し35～80重量%の水を含有する請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の貼付剤。
6. さらにインドメタシンを配合した請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の貼付剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/165, 9/70, 47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/165, 9/70, 47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 53-91114, A (Riido Chemical K.K.), 10 August, 1978 (10.08.78) (Family: none) (especially, page 2, lower right column, example 3; page 4, lower left column to upper right column: "the present invention"	1-5 6
Y A	JP, 5-105628, A (Lion Corporation), 27 April, 1993 (27.04.93) (Family: none) (especially, Claims; Par. No. [0017])	6 1-5
Y A	JP, 10-298066, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 November, 1998 (10.11.98) (Family: none) (especially, Claims 3,6; example 6)	6 1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 October, 2000 (20.10.00)Date of mailing of the international search report
31 October, 2000 (31.10.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ A61K31/165, 9/70, 47/30		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ A61K31/165, 9/70, 47/30		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 53-91114, A (リードケミカル株式会社) 10. 8月. 1978 (10. 08. 78) (ファミリーなし) (特に、第2頁右下欄実施例3、第4頁左上欄から右上欄の (本発明品) の欄)	1-5 6
Y A	JP, 5-105628, A (ライオン株式会社) 27. 4月. 1993 (27. 04. 93) (ファミリーなし) (特に、特許請求の範囲、[0017])	6 1-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 20. 10. 00	国際調査報告の発送日 31.10.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲 英 子 印	4C 8517
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP, 10-298066, A (大正製薬株式会社) 10. 11月. 1998 (10. 11. 98) (ファミリーなし) (特に、特許請求の範囲3, 6、実施例6)	6 1-5